

УТВЕРЖДЕНА

Приказом председателя
Комитета фармации
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» ноября 2017 г.
№N011824

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Презиста®

Торговое название

Презиста®

Международное непатентованное название

Дарунавир

Лекарственная форма

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг

Состав

Одна таблетка 400 мг содержит

активное вещество: дарунавир этанолат 433.64 мг (эквивалентно дарунавиру 400 мг),

вспомогательные вещества: просолв [целлюлоза микрокристаллическая 98%, кремния диоксид коллоидный безводный 2%] (PROSOLV® SMCC HD90), кросповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат,

состав оболочки: краситель Опадрай II светло-оранжевый 85F93377 (частично гидролизированный спирт поливиниловый, макрогол 3350, титана диоксид (E171), тальк, алюминиевый лак на основе красителя солнечного заката желтого (E110))

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-оранжевого цвета овальной формы, с гравировкой на одной из сторон «400MG», а на другой – «TMC».

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные препараты для системного применения.

Ингибиторы протеазы ВИЧ. Дарунавир.

Код АТХ J05AE10

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Фармакокинетические свойства дарунавира в комбинации с кобицистатом или ритонавиром оценивались у здоровых людей и пациентов с инфекцией ВИЧ 1 типа. Уровни концентрации дарунавира у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией были выше, чем у здоровых людей. Повышение уровней концентрации дарунавира у пациентов с инфекцией ВИЧ-1 типа в сравнении со здоровыми людьми может объясняться более высокими уровнями концентрации альфа-1-кислого гликопротеина у исследуемых с инфекцией ВИЧ 1 типа, что приводило к более высокому связыванию дарунавира с альфа-1-кислым гликопротеином в плазме и, следовательно, более высоким плазменным концентрациям. Дарунавир метаболизируется преимущественно изоферментом CYP3A. Кобицистат и ритонавир ингибируют CYP3A, таким образом, значительно повышая плазменные концентрации дарунавира.

Для получения информации о фармакокинетических свойствах кобицистата, изучите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Абсорбция

Дарунавир быстро абсорбируется после приема внутрь. Максимальная плазменная концентрация дарунавира в присутствии ритонавира в низкой дозе обычно достигается в течение 2.5-4.0 часов. Абсолютная биодоступность при однократном приеме внутрь 600 мг дарунавира составляла около 37% и повышалась до около 82% в присутствии ритонавира в дозе 100 мг 2 раза в сутки. Общее усиление фармакокинетического эффекта ритонавиром заключалось примерно в 14-кратном повышении системных уровней концентрации дарунавира при однократном приеме дарунавира в дозе 600 мг в комбинации с ритонавиром в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

При применении препарата натошак, относительная биодоступность дарунавира в присутствии кобицистата или ритонавира в низкой дозе была на 30% ниже в сравнении с приемом препарата с пищей. Таким образом, таблетки препарата Презиста® следует принимать с кобицистатом или ритонавиром во время приема пищи. Тип пищи не оказывал влияния на уровни дарунавира.

Распределение

Дарунавир связывается с белками плазмы примерно на 95%. Дарунавир связывается преимущественно с альфа-1-кислым гликопротеином.

После внутривенного введения, объем распределения только дарунавира составлял 88.1 ± 59.01 (среднее \pm СО) и повышался до 131 ± 49.91 (среднее \pm СО) в присутствии 100 мг ритонавира 2 раза в сутки.

Метаболизм

Эксперименты *in vitro* в микросомах печени человека показали, что дарунавир подвергается преимущественно окислительному метаболизму. Дарунавир интенсивно метаболизируется системой цитохрома P450

печени, и практически полностью изоферментом CYP3A4. Исследование с применением ^{14}C -дарунавира у здоровых людей показало, что основное количество радиоактивности в плазме после однократного приема 400/100 мг дарунавира и ритонавира было обусловлено исходным активным действующим веществом. У человека было определено не менее 3 окислительных метаболитов дарунавира; все они обладали активностью, которая была менее чем в 10 раз ниже в сравнении с активностью дарунавира в отношении ВИЧ дикого типа.

Элиминация

После приема 400/100 мг ^{14}C -дарунавира и ритонавира, примерно 79.5% и 13.9% от введенной дозы ^{14}C -дарунавира выделялись с фекалиями и мочой, соответственно. Неизмененный дарунавивр составлял примерно 41.2% и 7.7% от введенной дозы в фекалиях и моче, соответственно. Период полувыведения терминальной фазы дарунавира составлял около 15 часов при применении препарата в комбинации с ритонавиром.

Клиренс только дарунавира при внутривенном введении (150 мг) и в присутствии ритонавира в низкой дозе составлял 32.8 л/ч и 5.9 л/ч, соответственно.

Особые группы пациентов

Дети

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у 74 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела не менее 20 кг показала, что принятые соответствующие по массе тела дозы комбинации препаратов Презиста[®]/ритонавивр приводили к уровням дарунавира, аналогичным таковым у взрослых, получавших препарат Презиста[®] в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром у 14 детей, ранее получавших лечение, в возрасте от 3 до 6 лет с массой тела от 15 до 20 кг показала, что принятые соответствующие по массе тела дозы комбинации препаратов Презиста[®]/ритонавивр приводили к уровням дарунавира, аналогичным таковым у взрослых, получавших препарат Презиста[®] в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки.

Фармакокинетика дарунавира в сочетании с ритонавиром при приеме один раз в день у 12 детей, ранее не получавших антиретровирусную терапию в возрасте от 12 до <18 лет и весом не менее 40 кг, показала, что сочетание Презиста[®]/ритонавивр в дозах 800/100 мг один раз в день приводит к экспозиции дарунавира, сопоставимой с достигаемой у взрослых пациентов, получающих сочетание Презиста[®]/ритонавивр в дозах 800/100 мг один раз в день. Соответственно, такой же режим дозирования может применяться у детей, ранее получавших антиретровирусную терапию в возрасте от 12 до <18 лет и весом не менее 40 кг, не имеющих мутаций, связанных с устойчивостью к дарунавиру* и наличием плазменного РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством клеток CD4 + ≥ 100 клеток $\times 10^6$ /л.

* Мутации, связанные с устойчивостью к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Фармакокинетика дарунавира в комбинации с ритонавиром один раз в день у 10 ранее получавших лечение детей, в возрасте от 3 до <6 лет и весом не менее 14 кг до <20 кг, показала, что дозировки, рассчитанные по массе приводили к концентрациям дарунавира, сопоставимым, с достигаемыми у взрослых, принимающих Презиста®/ритонавир в дозах 800/100 мг один раз в день. Кроме того, фармакокинетическое моделирование и симуляция воздействия дарунавира у детей в возрасте от 3 до <18 лет подтвердили концентрации дарунавира, в соответствии с наблюдавшимися в клинических исследованиях и позволяют определять режим дозирования для сочетания Презиста®/ритонавир один раз в день в зависимости от веса тела для детей весом не менее 15 кг, как для ранее не принимавших лечения антиретровирусными препаратами детей, так и для ранее принимавших лечение антиретровирусными препаратами детей, не имеющих мутаций, связанных с устойчивостью к дарунавиру* с плазменными концентрациями РНК ВИЧ-1 <100 000 копий/мл и количеством клеток CD4 + ≥100 клеток × 10⁶/л

* Мутации, связанные с устойчивостью к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V и L89V

Пожилые пациенты

Популяционный фармакокинетический анализ у пациентов с ВИЧ-1 инфекцией показал, что фармакокинетика дарунавира в возрастных диапазонах (от 18 до 75 лет), оценивавшихся у пациентов с ВИЧ-инфекцией, значительно не различается (n=12, возраст 65 лет и старше). Тем не менее, данные у пациентов старше 65 лет ограничены.

Пол

Популяционный фармакокинетический анализ указал на значительно более высокие уровни дарунавира (16.8%) у ВИЧ-инфицированных женщин в сравнении с мужчинами. Данное различие не является клинически значимым.

Нарушение функции почек

Результаты исследования массового баланса с ¹⁴C-дарунавиrom и ритонавиром показали, что примерно 7.7% введенной дозы дарунавира выводится с мочой в неизменном виде. Хотя дарунавир не изучался у пациентов с нарушением функции почек, популяционный фармакокинетический анализ показал, что фармакокинетика дарунавира у ВИЧ-инфицированных пациентов со среднетяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина от 30 до 60 мл/мин, n=20) значительно не изменялась.

Нарушение функции печени

Дарунавир метаболизируется и выводится преимущественно печенью. В исследовании с многократным приемом препарата Презиста® в комбинации с ритонавиром (600/100 мг) 2 раза в сутки, было показано, что общие плазменные концентрации дарунавира у исследуемых с легким

(класс А по Чайлд-Пью) и среднетяжелым (класс В по Чайлд-Пью) нарушением функции печени были аналогичны таковым у здоровых добровольцев. Тем не менее, концентрации не связанного дарунавир были примерно на 55% (класс А по Чайлд-Пью) и 100% (класс В по Чайлд-Пью) выше, соответственно. Клиническая значимость данного повышения не установлена, поэтому препарат Презиста® следует применять с осторожностью. Эффект тяжелого нарушения функции печени на фармакокинетику дарунавир не изучался.

Беременность и постнатальный период

Воздействие общего дарунавир и ритонавир после приема дарунавир/ритонавир 600/100 мг два раза в день и дарунавир/ритонавир 800/100 мг один раз в день, как части антиретровирусной терапии, в целом, ниже во время беременности по сравнению с постнатальным периодом. Тем не менее, снижение фармакокинетических параметров несвязанного (т.е. активного) дарунавир было меньше во время беременности по сравнению с постнатальным периодом, что связано с увеличением несвязанной фракции дарунавир во время беременности по сравнению с постнатальным периодом.

Фармакокинетические показатели общего дарунавир после приема дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг два раза в день, как части антиретровирусной терапии, во время второго триместра беременности, третьего триместра беременности и постнатального периода.			
Фармакокинетика общего дарунавир (среднее ± SD)	Второй триместр беременности (n=11)^a	Третий триместр беременности (n=11)	Постнатальный период (6-12 недель) (n=11)
C_{max} , нг/мл	4 601 ± 1 125	5 111 ± 1 517	6 499 ± 2 411
AUC _{12ч} , нг.ч/мл	38 950 ± 10 010	43 700 ± 16 400	55 300 ± 27 020
C_{min} , нг/мл ^b	1 980 ± 839.9	2 498 ± 1 193	2 711 ± 2 268

^a n=10 для AUC_{12ч}

^b за исключением значений C_{min} ниже LLOQ, n=10 для ссылки

Фармакокинетические показатели общего дарунавир после приема дарунавир/ритонавир в дозе 800/100 мг один раз в день, как части антиретровирусной терапии, во время второго триместра беременности, третьего триместра беременности и постнатального периода.			
Фармакокинетика общего дарунавир (среднее ± SD)	Второй триместр беременности (n=16)	Третий триместр беременности (n=14)	Постнатальный период (6-12 недель) (n=15)
C_{max} , нг/мл	4 988 ± 1 551	5 138 ± 1 243	7 445 ± 1 674
AUC _{12ч} , нг.ч/мл	61 303 ± 16 232	60 439 ± 14 052	94 529 ± 28 572
C_{min} , нг/мл ^a	1 193 ± 509	1 098 ± 609	1 572 ± 1 108

^a n=12 для постнатального периода, n=15 для второго триместра и n=14 для третьего триместра

У женщин, получавших дарунавир/ритонавир в дозе 600/100 мг два раза в день во время второго триместра беременности, средние внутри-

индивидуальные значения общего дарунавир C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 28%, 24% и 17%, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом; во время третьего триместра беременности, значения общего дарунавир C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 19%, 17% и на 2% выше, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом.

У женщин, получавших дарунавир/ритонавир 800/100 мг один раз в день во время третьего триместра беременности, средние внутри-индивидуальные значения общего дарунавир C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 34%, 34% и 32%, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом; во время третьего триместра беременности, значения общего дарунавир C_{\max} , $AUC_{12ч}$ и C_{\min} были ниже на 31%, 35% и 50%, соответственно, по сравнению с постнатальным периодом.

Фармакодинамика

Механизм действия

Дарунавир представляет собой ингибитор димеризации и каталитической активности протеазы ВИЧ-1 константа диссоциации (K_D) 4.5×10^{-12} М. Он селективно ингибирует распад кодируемых ВИЧ полипротеидов Gag-Pol-полипротеинов в инфицированных вирусом клетках, таким образом, препятствуя образованию зрелых инфекционных частиц вируса.

Противовирусная активность in vitro

Дарунавир обладает активностью в отношении лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 и лабораторных штаммов ВИЧ-2 при острой инфекции в культурах Т-клеток, мононуклеарных клеток периферической крови человека и моноцитах/макрофагах человека с медианами значений EC_{50} , составляющими от 1.2 до 8.5 нмоль (0.7-5.0 нг/мл). Дарунавир обладал противовирусной активностью *in vitro* в отношении широкого спектра первичных изолятов ВИЧ-1 группы М (А, В, С, D, E, F, G) и группы О со значениями полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) от менее 0.1 до 4.3 нмоль. Данные значения EC_{50} были на 50% ниже диапазона цитотоксической концентрации от 87 мкмоль до более 100 мкмоль.

Резистентность

Определение детерминант снижения восприимчивости к дарунавир проводится в настоящее время.

Перекрестная резистентность

Кратное изменение полумаксимальной эффективной концентрации (FC) дарунавир составляла менее 10 для 90% из 3309 клинических изолятов, резистентных к ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир, саквинавир и/или типранавир, показывая, что вирусы, резистентные к большинству ингибиторов протеазы, сохраняли чувствительность к дарунавир. При вирусологической неэффективности в исследовании ARTEMIS, перекрестной резистентности с прочими ингибиторами протеазы не отмечалось. При вирусологической неэффективности в исследовании GS-US-216-130, перекрестной резистентности с прочими ингибиторами протеазы ВИЧ не отмечалось.

Показания к применению

- таблетки Презиста® 400 мг совместно с ритонавиром в низкой дозе в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными лекарственными средствами показаны для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1).

- таблетки Презиста® 400 мг совместно с кобицистатом в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными лекарственными средствами показаны для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) у взрослых пациентов.

- таблетки Презиста® 400 мг могут применяться для обеспечения подходящего режима дозирования при лечении ВИЧ-1 инфекции у взрослых:

- ранее не получавших антиретровирусную терапию

- ранее получавших антиретровирусную терапию, без наличия в штаммах ВИЧ-1 мутаций, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру, с плазменной концентрацией РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл и количеством клеток CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ /л.

При принятии решения о терапии препаратом Презиста® 400 мг у подобных ранее получавших антиретровирусную терапию пациентов, необходимо руководствоваться результатами генотипического тестирования.

Способ применения и дозы

Лечение препаратом должно начинаться под руководством врача, имеющего опыт лечения ВИЧ-инфекции. После начала лечения препаратом Презиста®, пациентам следует рекомендовать не изменять дозировку, лекарственную форму и не прекращать прием препарата без указаний врача.

Следует рекомендовать пациентам принимать таблетки Презиста® 400 мг с кобицистатом или ритонавиром в низкой дозе в течение 30 минут после еды. Тип пищи не оказывает влияния на абсорбцию дарунавира.

Профиль взаимодействия дарунавира зависит от того, используется ли ритонавир или кобицистат для улучшения фармакокинетических свойств. Поэтому дарунавир может иметь различные противопоказания и рекомендации для совместно применяемых препаратов, в зависимости от применяемого усилителя фармакокинетических свойств.

Препарат Презиста® 400 мг следует всегда принимать внутрь с кобицистатом или низкой дозой ритонавира для улучшения фармакокинетических свойств препарата, и в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами. До начала терапии препаратом Презиста® следует ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат или ритонавир, соответственно. Кобицистат не должен назначаться при использовании двухкратного режима приема суточной дозы и противопоказан для применения у детей.

Взрослые пациенты, ранее не получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуемая дозировка составляет 800 мг один раз в сутки в комбинации с кобицистатом 150 мг один раз в сутки или ритонавиром 100 мг один раз в сутки во время еды. Таблетки Презиста® 400 мг могут применяться для обеспечения однократного режима приема суточной дозы 800 мг.

Взрослые пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию

Рекомендуется применять следующий режим дозирования:

- В отношении пациентов, ранее проходивших антиретровирусную терапию, не имеющих в штаммах ВИЧ-1 мутаций*, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру, с плазменной концентрацией РНК ВИЧ-1 менее 100 000 копий/мл и количеством клеток CD4+ $\geq 100 \times 10^6$ /л, может применяться дозировка 800 мг один раз в сутки совместно с кобицистатом 150 мг один раз в сутки или ритонавиром 100 мг один раз в сутки во время еды. Таблетки Презиста® 400 мг могут применяться для обеспечения однократного режима приема суточной дозы 800 мг.
- В отношении всех других пациентов, ранее проходивших антиретровирусную терапию, или, если генотипирование ВИЧ-1 недоступно, рекомендуемая дозировка составляет 600 мг два раза в сутки совместно с ритонавиром 100 мг два раза в сутки во время еды.

* Мутации, связанные с устойчивостью к дарунавиру: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V, L89V

Дети

Таблетки Презиста® 400 мг противопоказаны для применения у детей младше 18 лет в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (E110) в составе оболочки таблетки.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Информация по применению препарата Презиста® у пожилых пациентов ограничена, поэтому следует с осторожностью применять препарат в данной возрастной группе.

Нарушение функции печени

Дарунавир метаболизируется в печени. Коррекции дозы не требуется у пациентов с легким (класс А по Чайлд-Пью) или умеренным (класс В по Чайлд-Пью) нарушением функции печени, тем не менее препарат Презиста® у данных пациентов следует применять с осторожностью. Фармакокинетические данные по применению у пациентов с тяжелым (класс С по Чайлд-Пью) нарушением функции печени отсутствуют. Тяжелое нарушение функции печени может приводить к повышению уровней дарунавира и ухудшению профиля безопасности препарата. Поэтому, препарат Презиста® не следует применять у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по Чайлд-Пью).

Нарушение функции почек

При применении комбинации дарунавир/ритонавир у пациентов с нарушением функции почек, коррекции дозы не требуется. Применение

кобицистата у пациентов, находящихся на диализе не исследовалось, поэтому рекомендации по применению комбинации дарунавир/кобицистат у подобных пациентов отсутствуют.

Кобицистат ингибирует канальцевую секрецию креатинина и может привести к незначительному увеличению уровня креатинина и умеренному снижению клиренса креатинина. Таким образом, использование клиренса креатинина для оценки способности почечной элиминации может ввести в заблуждение. Следовательно, кобицистат, как усилитель фармакокинетических свойств дарунавира, не может применяться у пациентов с клиренсом креатинина менее 70 мл/мин, в случае, если совместно применяемое средство требует коррекции дозы на основе клиренса креатинина: например, эмтрицитабин, ламивудин, тенофовир дизопроксилфумарат или адефовира диповоксил.

Смотри инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Дети

Препарат Презиста® не рекомендуется применять у детей с массой тела менее 15 кг, в связи с тем, что доза для данной группы пациентов не установлена на достаточном количестве пациентов. Препарат Презиста® не рекомендуется применять у детей младше 3 лет из-за опасений относительно безопасности.

Таблетки Презиста® 400 мг противопоказаны для применения у детей младше 18 лет в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (E110) в составе оболочки таблетки.

Беременность и постнатальный период

Не требуется коррекции дозы при применении сочетания дарунавир/ритонавир во время беременности и в постнатальном периоде. Таблетки Презиста® следует применять во время беременности, только если потенциальная польза оправдывает потенциальный риск.

Рекомендации по пропущенным дозам

При пропуске приема очередной дозы при однократном режиме приема суточной дозы таблеток Презиста® 400 мг в сочетании с кобицистатом или ритонавиром в течение 12 часов от обычного времени приема препарата, следует рекомендовать пациентам принять назначенную дозу препарата Презиста® и кобицистата или ритонавира как можно скорее совместно с пищей. Если с обычного момента приема пропущенной дозы прошло более 12 часов, принимать пропущенную дозу не следует, пациент должен возобновить прием препарата по стандартной схеме.

Данное руководство основывается на периоде полувыведения дарунавира, составляющем 15 часов в присутствии кобицистата или ритонавира, и рекомендуемом интервале приема около 24 часов.

Побочные действия

Краткое описание профиля безопасности

При выполнении программы клинических разработок (N=2 613 участников исследования, ранее принимавших антиретровирусную терапию, которые начали лечение комбинацией Презиста[®]/ритонавир в дозировке 600/100 мг два раза в сутки) 51.3% участников исследования испытывали, как минимум, одну побочную реакцию. Общая средняя продолжительность лечения участников исследования составила 95.3 недель. Наиболее частыми нежелательными реакциями, отмеченными в клинических исследованиях и в спонтанных сообщениях, были: диарея, тошнота, сыпь, головная боль, рвота. Наиболее частыми серьезными побочными реакциями были: острая почечная недостаточность, инфаркт миокарда, воспалительный синдром восстановления иммунитета, тромбоцитопения, остеонекроз, диарея, гепатит и гипертермия (лихорадка).

В 96-и недельном анализе профиль безопасности комбинации Презиста[®]/ритонавир у ранее не леченых пациентов, в дозировке 800/100 мг один раз в сутки был сравним с отмечавшимися при приеме в дозировке 600/100 мг два раза в сутки, у ранее леченых пациентов, за исключением тошноты, которая отмечалась чаще у ранее не леченых пациентов. Это обусловлено тошнотой легкой степени тяжести. Новые данные по безопасности не были получены в 192-х недельном анализе участников исследования, ранее не леченых пациентов, у которых средняя продолжительность лечения комбинацией Презиста[®]/ритонавир в дозировке 800/100 мг один раз в сутки составила 162.5 недели.

Во время клинических испытаний III фазы GS-US-216-130 с применением комбинации дарунавир/кобицистат (N = 313 ранее леченых и ранее не леченых пациентов), 66.5% пациентов испытывали, по крайней мере, одну побочную реакцию. Средняя продолжительность лечения составляла 58.4 недели. Побочные реакции, отмечавшиеся наиболее часто, были: диарея (28%), тошнота (23%) и сыпь (16%). Отмечавшиеся серьезные побочные реакции были: сахарный диабет, гиперчувствительность (лекарственная), воспалительный синдром восстановления иммунитета, сыпь и рвота.

Информацию о кобицистате необходимо прочитать в инструкции по медицинскому применению кобицистата.

В каждой из категорий частоты, нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности. Категории частоты были определены как: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), неизвестно (оценка частоты по имеющимся данным невозможна). Нежелательные реакции у взрослых пациентов:

Очень часто ($\geq 1/10$)

- диарея

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- сахарный диабет, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гиперлипидемия

- бессонница

- головная боль, периферическая нейропатия, головокружение

- рвота, тошнота, боль в животе, повышение амилазы крови, диспепсия, тяжесть в брюшной полости, метеоризм
- повышение аланинаминотрансферазы
- сыпь (включая макулярную, макулопапулезную, папулезную, эритематозную и зудящую сыпь), зуд
- астения, утомляемость

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- простой герпес
- тромбоцитопения, нейтропения, анемия, лейкопения
- воспалительный синдром восстановления иммунитета, (лекарственная) гиперчувствительность
- гипотиреозидизм, повышение тиреотропного гормона в крови
- подагра, анорексия, снижение аппетита, снижение массы тела, повышение массы тела, гипергликемия, резистентность к инсулину, снижение уровня липопротеидов высокой плотности, повышение аппетита, полидипсия, повышение уровня лактатдегидрогеназы крови
- депрессия, дезориентация, тревожность, нарушение сна, аномальные сновидения, ночные кошмары, снижение либидо
- летаргия, парестезия, гипоестезия, дисгевзия, нарушение внимания, нарушение памяти, сонливость
- гиперемия конъюнктивы, сухость глаз
- вертиго
- инфаркт миокарда, стенокардия, удлинение QT на электрокардиограмме, тахикардия
- гипертензия, приливы
- одышка, кашель, носовое кровотечение, раздражение в горле
- панкреатит, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, афтозный стоматит, позывы на рвоту, сухость во рту, дискомфорт в брюшной полости, запор, повышение уровня липазы, отрыжка, дизестезия полости рта
- гепатит, цитолитический гепатит, печеночный стеатоз, гепатомегалия, повышение уровня трансаминаз, повышение уровня аспартатаминотрансферазы, повышение уровня билирубина в сыворотке крови, повышение уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы
- сосудистый отек, генерализованная сыпь, аллергический дерматит, крапивница, экзема, эритема, гипергидроз, ночная потливость, алопеция, угревая сыпь, сухость кожи, пигментация ногтей
- миалгия, остеонекроз, мышечные спазмы, мышечная слабость, артралгия, боль в конечности, остеопороз, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови
- острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, нефролитиаз, повышение уровня креатинина в крови, протеинурия, билирубинурия, дизурия, никтурия, поллакиурия
- эректильная дисфункция, гинекомастия

- пирексия, боль в грудной клетке, периферические отеки, недомогание, чувство жара, раздражительность, боль

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- увеличение количества эозинофилов
- спутанность сознания, изменения настроения, беспокойство
- обмороки, судороги, потеря вкуса, нарушение ритма фаз сна
- нарушение зрения
- острый инфаркт миокарда, синусовая брадикардия, пальпитация
- ринорея
- стоматит, рвота кровью, хейлит, сухость губ, обложенность языка
- DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами), синдром Стивенса-Джонсона, полиморфная эритема, дерматит, себорейный дерматит, поражения кожи, ксеродермия
- скелетно-мышечная ригидность, артрит, тугоподвижность суставов
- снижение почечного клиренса креатинина
- озноб, патологические ощущения, ксероз

Неизвестно

- токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзентематозный пустулез

Побочные реакции, наблюдавшиеся у взрослых пациентов принимавших лечение комбинацией дарунавир/кобицистат

Очень часто ($\geq 1/10$)

- головная боль
- диарея, тошнота
- сыпь (в том числе макулярная, макулопапулезная, папулезная, эритематозная, зудящие высыпания, генерализованная сыпь и аллергический дерматит)

Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

- гиперчувствительность (лекарственная)
- анорексия, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперлипидемия
- аномальные сновидения
- рвота, боль в животе, вздутие живота, диспепсия, метеоризм, повышение уровня ферментов поджелудочной железы
- повышение уровня печеночных ферментов
- ангионевротический отек, зуд, крапивница
- миалгия
- усталость
- повышение уровня креатинина крови

Нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)

- воспалительный синдром восстановления иммунитета
- острый панкреатит
- гепатит*, цитолитический гепатит*
- остеонекроз*

- гинекомастия*

- астения

Редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)

- лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами*, синдром Стивенса-Джонсона*

Неизвестно

- токсический эпидермальный некролиз*, острый генерализованный экзентематозный пустулез*

* Эти побочные реакции не сообщались в клинических испытаниях с дарунавиром/кобицистатом, но были отмечены при лечении комбинацией дарунавир/ритонавир и могут также ожидаться при лечении комбинацией дарунавир/кобицистат.

Описание отдельных побочных реакций

Сыпь

В клинических исследованиях, сыпь была преимущественно от легкой до умеренной, часто развивалась в первые четыре недели терапии и разрешалась при продолжении применения препарата. В случаях тяжелых кожных реакций, см. предупреждение в разделе «Особые указания». В клиническом испытании в одной группе при применении дарунавира 800 мг один раз в день в сочетании с кобицистатом 150 мг один раз в день и других антиретровирусных препаратов, 2.2% пациентов прекратили лечение из-за сыпи.

При проведении программы клинической разработки ралтегравира у пациентов, ранее получавших лечение, сыпь независимо от причины, наиболее часто отмечалась при режимах терапии Презиста® + ралтегравир в сравнении с режимами терапии Презиста® без ралтегравира или ралтегравир без препарата Презиста®. Частота сыпи, расцениваемой исследователями как связанная с препаратом, была примерно одинаковой. Частота сыпи с коррекцией на уровне дозы препарата (вне зависимости от причинно-следственной взаимосвязи) составила 10.9, 4.2 и 3.8 на 100 пациенто-лет, соответственно, и для сыпи, связанной с препаратом – 2.4, 1.1 и 2.3 на 100 пациенто-лет, соответственно. Сыпь, отмечавшаяся в клинических исследованиях, была легкой или среднетяжелой и не требовала отмены препарата.

Метаболические параметры

На фоне антиретровирусной терапии возможно повышение веса и уровней глюкозы и липидов крови.

Скелетно-мышечные нарушения

Повышение креатинфосфокиназы, миалгия, миозит и, в редких случаях, рабдомиолиз, отмечались при применении ингибиторов протеазы, в частности, в комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ).

Отмечались случаи остеонекроза, в частности, у пациентов с общепризнанными факторами риска, распространенной ВИЧ-инфекцией

или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Частота данного явления неизвестна.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ-инфекцией и тяжелым иммунодефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на бессимптомную (латентную) или остаточную оппортунистическую инфекцию. Аутоиммунные нарушения (такие как болезнь Грейвса), также были отмечены; в то же время, отмечавшееся время до развития симптомов нарушения очень варьирует и данные нарушения могут проявляться спустя много месяцев после начала лечения.

Кровоточивость у пациентов с гемофилией

Сообщалось о повышении спонтанных кровотечений у пациентов с гемофилией, получающих антиретровирусные ингибиторы протеазы.

Пациенты с ко-инфекцией вирусом гепатита В и/или С

Из 1968 пациентов, ранее леченых пациентов, принимавших препарат Презиста® в комбинации с ритонавиром в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки, у 236 пациентов отмечалось ко-инфицирование вирусом гепатита В или С.

У пациентов с ко-инфекцией вероятность повышения активности печеночных трансаминаз от исходного значения была выше, чем у пациентов без хронического вирусного гепатита.

Дети

Оценка безопасности у детей и подростков, основана на 48-недельном анализе данных о безопасности, полученных из трех исследований II фазы.

Оценка проводилась у следующих групп пациентов:

- у 80 детей с инфекцией ВИЧ-1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 6 до 17 лет с массой тела не менее 20 кг, которые принимали таблетки Презиста® с низкой дозой ритонавира дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными средствами.
- у 21 ребенка с инфекцией ВИЧ-1, ранее получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 3 до <6 лет с массой тела от 10 до <20 кг (16 детей с массой тела от 15 кг до <20 кг), которые принимали пероральную суспензию Презиста® с низкой дозой ритонавира дважды в день в комбинации с другими антиретровирусными средствами.
- у 12 детей с инфекцией ВИЧ-1, ранее не получавших антиретровирусную терапию, в возрасте от 12 до 17 лет с массой тела не менее 40 кг, которые получали препарат Презиста® с низкой дозой ритонавира один раз в день, в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

В целом, профиль безопасности у данных пациентов был аналогичен профилю безопасности, наблюдавшемуся у взрослых.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или любым компонентам препарата;

- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по Чайлд-Пью);

Совместное применение с любым из следующих лекарственных средств противопоказано, принимая во внимание ожидаемое снижение плазменных концентраций дарунавира, ритонавира и кобицистата и вероятность снижения терапевтического эффекта.

При применении дарунавира как с кобицистатом так и с ритонавиром:

- совместное применение с комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир;

- совместное применение с сильными индукторами CYP3A, рифампицином и растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*). Совместное применение приводит к снижению плазменных концентраций дарунавира, ритонавира и кобицистата, что может привести к потере терапевтического эффекта и возможному развитию резистентности.

При применении дарунавира с кобицистатом (не применимо при комбинировании дарунавира с ритонавиром):

- дарунавир, усиленный кобицистатом является более чувствительным к индукции CYP3A, в отличие от дарунавира усиленного ритонавиром. Противопоказано одновременное применение дарунавира с сильными индукторами CYP3A, так как это может привести к снижению концентрации кобицистата и дарунавира и потере терапевтического эффекта. К сильным индукторам CYP3A относятся, например, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин.

Дарунавир, усиленный ритонавиром или кобицистатом ингибирует выведение активных субстанций, клиренс которых во многом определяется изоферментом CYP3A, что приводит к повышенным концентрациям совместно применяемых лекарственных средств. В связи с этим, противопоказано совместное применение с лекарственными средствами, повышение плазменной концентрации которых может вызывать серьезные и/или угрожающие жизни побочные эффекты (применимо к дарунавиру, усиленному как кобицистатом, так и ритонавиром). К таким препаратам относятся, например:

- алфузозин (антагонист альфа 1-адренорецептора)

- амиодарон, бепридил, дронедазон, хинидин, ранолазин, системный лидокаин (антиаритмические/антиангинальные)

- астемизол, терфенадин (антигистаминные)

- колхицин при использовании у пациентов с почечной и/или печеночной недостаточностью (противоподагрический)

- производные спорыньи (например, дигидроэрготамин, эргометрин, эрготамин, метилэргоновин)

- элбасвир/гразопревир (противовирусный препарат прямого действия против вируса гепатита С)

- цизаприд (средства, улучшающие моторику желудочно-кишечного тракта)

-луразидон, пимозид, кветиапин, сертиндол (антипсихотики/нейролептики)

- триазолам, мидазолам для приема внутрь (седативные/снотворные)
- силденафил – при лечении легочной артериальной гипертензии, аванафил (ингибиторы PDE-5)
- симвастатин и ловастатин (ингибиторы гидроксиметилглутарил-кофермент А редуктазы)
- тикагрелор (антитромбоцитарные)
- период лактации
- детский возраст до 18 лет (в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (E110) в составе оболочки таблетки).

Лекарственные взаимодействия

Профиль взаимодействия дарунавира может отличаться в зависимости от применяемого усилителя фармакокинетических свойств, ритонавира или кобицистата. Рекомендации, относительно совместного применения дарунавира с другими лекарственными средствами могут отличаться в зависимости от того, каким средством усиливается дарунавир, ритонавиром или кобицистатом и, также, следует соблюдать осторожность в начальный период лечения, при переводе с ритонавира на кобицистат.

Лекарственные средства, которые влияют на концентрацию дарунавира (с усилителем фармакокинетических свойств ритонавиром)

Дарунавир и ритонавир метаболизируются изоферментом CYP3A. Совместное применение с лекарственными средствами, индуцирующими активность изофермента CYP3A может приводить к повышению клиренса дарунавира и ритонавира, и соответственно снижению плазменных концентраций этих лекарственных средств и дарунавира, что в результате может привести к потере терапевтического эффекта и развитию резистентности. Противопоказаны следующие индукторы изофермента CYP3A: рифампицин, Зверобой продырявленный и лопинавир.

Совместное применение дарунавира и ритонавира с другими лекарственными средствами, являющимися ингибиторами изофермента CYP3A может привести к снижению клиренса дарунавира и ритонавира, что в свою очередь может привести к повышенным концентрациям дарунавира и ритонавира в плазме. Совместное применение с сильными ингибиторами изофермента CYP3A не рекомендуется и требует особых мер предосторожности, подобные взаимодействия описаны в таблице взаимодействий, приведенной ниже (например, индинавир, системные азолы, такие как, кетоконазол и клотримазол).

Лекарственные препараты, которые влияют на концентрацию дарунавира (с усилителем фармакокинетических свойств кобицистатом)

Дарунавир и кобицистат метаболизируются CYP3A, и поэтому совместное применение с индукторами CYP3A может привести к субтерапевтической концентрации дарунавира в плазме. Дарунавир, усиленный кобицистатом

более чувствителен к индукции СYP3A, в сравнении с дарунавиром, усиленным ритонавиром: совместное применение комбинации дарунавир/кобицистат с лекарственными средствами, которые являются сильными индукторами СYP3A (например, Зверобой продырявленный, рифампицин, карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин) противопоказано. Совместное применение комбинации дарунавир/кобицистат со слабыми или умеренными индукторами СYP3A (например, эфавиренз, этравирин, невирапин, боцепревир, телапревир, флутиказон и бозентан) не рекомендуется (см. таблицу взаимодействий ниже).

Такие же рекомендации относятся для совместного применения с сильными ингибиторами СYP3A4 и зависят от используемого для усиления фармакокинетических свойств дарунавир средства, ритонавира или кобицистата (см. раздел выше).

Лекарственные средства, на активность которых влияет применение дарунавир, усиленного ритонавиром

Дарунавир и ритонавир являются ингибиторами изоферментов СYP3A, СYP2D6 и P-гр. Совместное применение комбинации дарунавир/ритонавир с лекарственными средствами, главным образом метаболизирующимися изоферментом СYP3A и/или СYP2D6 или транспортируются P-гр может привести к увеличению системного воздействия таких лекарственных средств, что может усилить или продлить их терапевтический эффект и побочные реакции.

Дарунавир при совместном применении с низкой дозой ритонавира не должен применяться в сочетании с лекарственными препаратами, клиренс которых в значительной степени зависит от изофермента СYP3A и для которых повышение системного уровня связано с серьезными и/или жизнеугрожающими явлениями (узкий терапевтический диапазон).

Общий эффект улучшения фармакокинетических свойств, при применении с ритонавиром составлял приблизительно 14-кратное увеличение системной концентрации дарунавир, при приеме однократной дозы 600 мг дарунавир перорально в сочетании с ритонавиром в дозе 100 мг два раза в день. Кобицистат в дозе 150 мг, принимаемый с дарунавиром в дозе 800 мг один раз в день улучшает фармакокинетические параметры дарунавир сопоставимо с ритонавиром. Таким образом, дарунавир должен применяться только в сочетании с усилителем фармакокинетических свойств.

Клиническое исследование с использованием лекарственных препаратов, метаболизируемых изоферментами цитохрома P450 СYP2C9, СYP2C19 и СYP2D6 показало повышение активности изоферментов СYP2C9 и СYP2C19 и ингибирование активности изофермента СYP2D6 в присутствии комбинации дарунавир/ритонавир, что может быть связано с применением низкой дозы ритонавира. Совместное применение дарунавир и ритонавира и лекарственных препаратов, которые метаболизируются преимущественно изоферментом СYP2D6 (такими как, флекаинид, пропafenон, метопролол), может приводить к повышению

плазменных концентраций данных лекарственных средств, что приведет к усилению или продлению их терапевтических эффектов и нежелательных реакций. Совместное применение дарунавира и ритонавира и лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C9 (таких как, варфарин) и CYP2C19 (таких как, метадон), может приводить к снижению системных уровней подобных лекарственных препаратов, что будет вызывать снижение или укорочение их терапевтических эффектов.

Хотя эффект в отношении изофермента CYP2C8 изучался только *in vitro*, совместное применение дарунавира и ритонавира и лекарственных средств, метаболизирующихся преимущественно изоферментом CYP2C8 (таких как, паклитаксел, росиглитазон, репаглинид) может приводить к снижению системных уровней подобных лекарственных препаратов, что может приводить к снижению или сокращению их терапевтических эффектов.

Ритонавир ингибирует транспортные белки P-gp, OATP1B1 и OATP1B3, и совместное применение с субстратами данных транспортных белков может привести к увеличению концентрации в плазме этих соединений (например, дабигатрана этексилат, дигоксин, статины и бозентан, см. таблицу взаимодействий ниже).

Лекарственные препараты, на активность которых влияет применение дарунавира, усиленного кобицистатом

Рекомендации по применению дарунавира совместно ритонавиром являются применимыми и в случае применения дарунавира, усиленного кобицистатом, в отношении субстратов CYP3A4, CYP2D6, P-гликопротеина, OATP1B1 и OATP1B3. Улучшение фармакокинетических параметров дарунавира при применении кобицистата 150 мг с дарунавиром 800 мг один раз в день, сравнимо с таковыми при применении дарунавира с ритонавиром.

В отличие от ритонавира, кобицистат не индуцирует изоферменты CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C, CYP2C19 или UGT1A1. Для получения дополнительной информации о кобицистате, изучите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Таблица взаимодействий

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.

Несколько исследований взаимодействий (обозначены # в таблице ниже) были выполнены с использованием доз дарунавира ниже рекомендованных или с использованием другого режима. Эффекты совместного применения лекарственных препаратов при этом могут быть недооценены, и может быть показан клинический мониторинг безопасности.

Профиль взаимодействия с дарунавиром зависит от применяемого фармакокинетического усилителя, ритонавира или кобицистата. Поэтому дарунавир может иметь различные рекомендации для совместно

применяемых препаратов, в зависимости от того, применяется ли он совместно ритонавиром или кобицистатом. Исследования взаимодействия, представленные в таблице не выполнялись для дарунавир усиленного кобицистатом. Те же рекомендации применимы, если не указано иное. Для получения дополнительной информации о кобицистате, изучите инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат.

Взаимодействия между комбинацией дарунавир/ритонавир и антиретровирусными и не антиретровирусными лекарственными средствами перечислены в таблице ниже (не определенные указаны как «н/о»). Направление стрелки для каждого фармакокинетического параметра основано на 90% доверительном интервале геометрического среднего отношения внутри (\leftrightarrow), ниже (\downarrow) или выше (\uparrow) диапазона от 80 до 125%.

В таблице ниже указывается определенный усилитель фармакокинетических свойств в случае, если рекомендации отличаются. Когда рекомендация для препарата Презиста[®] идентична как при совместном применении с низкой дозой ритонавира так и при совместном применении с кобицистатом, используется термин «усиленная Презиста[®]»

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДОЗИРОВКАМ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ		
Лекарственные препараты по терапевтическим областям	Взаимодействие Геометрическое среднее изменение (%)	Рекомендации в отношении совместного применения
АНТИРЕТРОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРОТИВ ВИЧ		
<i>Ингибиторы переноса цепи интегразы</i>		
Долутегравир	долутегравир AUC \downarrow 32% долутегравир C _{24ч} 38% долутегравир C _{max} \downarrow 11% дарунавир \leftrightarrow * * с использованием сравнений между исследованиями к историческим фармакокинетическим данным	Усиленная Презиста [®] и долутегравир могут применяться без коррекции дозы.
Элвитегравир	элвитегравир AUC \leftrightarrow элвитегравир C _{min} \leftrightarrow элвитегравир C _{max} \leftrightarrow дарунавир AUC \leftrightarrow дарунавир C _{min} 17% дарунавир C _{max} \leftrightarrow	При комбинированном применении препарата Презиста [®] с низкой дозой ритонавира (600/100 мг 2 р/д) с элвитегравиром, доза элвитегравира должна составлять 150 мг 1 р/д. Применение препарата Презиста [®] с кобицистатом не следует комбинировать с антиретровирусными средствами, требующими улучшения фармакокинетических свойств, поскольку рекомендации по дозированию для таких комбинаций

		<p>отсутствуют.</p> <p>Рекомендации относительно фармакокинетики и дозирования для других доз дарунавир или совместно с комбинацией элвитегравир/кобицистат не установлены. Поэтому, совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира в дозах отличных от 600/100 мг 2 р/д и элвитегравиром не рекомендуются. Совместное применение препарата Презиста® с низкой дозой ритонавира и элвитегравиром в присутствии кобицистатата не рекомендуется.</p>
Ралтегравир	Результаты некоторых клинических исследований свидетельствуют о том, что ралтегравир может вызывать умеренное снижение концентраций дарунавир в плазме.	В настоящее время эффект ралтегравир на концентрации дарунавир в плазме не считается клинически значимым. Усиленную Презиста® с ралтегравиром можно применять без коррекции дозы.
Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (НИОТ)		
Диданозин 400 мг один раз в сутки	диданозин AUC ↓ 9% диданозин C _{min} ND диданозин C _{max} ↓ 16% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Усиленная Презиста® и диданозин могут применяться без корректировки дозы. Диданозин следует принимать натощак, следовательно, его следует принимать за час до или через два часа после приема усиленной Презиста®.
Тенофовира дизопроксил фумарат 300 мг один раз в сутки	тенофовир AUC ↑ 22% тенофовир C _{min} ↑ 37% тенофовир C _{max} ↑ 24% # дарунавир AUC ↑ 21% # дарунавир C _{min} ↑ 24% # дарунавир C _{max} ↑ 16% (↑ тенофовира от эффекта на транспортировку MDR-1 в почечных канальцах)	<p>Может быть показан мониторинг почечной функции, при назначении усиленной Презиста® в комбинации с тенофовиром пациентам с сопутствующим общим или почечным заболеванием или пациентам, принимающим нефротоксические препараты.</p> <p>Применение препарата Презиста® с кобицистатом понижает клиренс креатинина. См. раздел «Особые указания» если клиренс креатинина используется для коррекции дозы тенофовира.</p>
Абакавир Эмтрицитабин Ламивудин Ставудин	Не исследовались. Ввиду разных путей выведения из организма прочих нуклеозидных ингибиторов	Усиленная Презиста® может применяться с этими нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы без

Зидовудин	обратной транскриптазы (зидовудин, эмтрицитабин, ставудин, ламивудин, которые, главным образом, выводятся из организма через почки, и абакавир, метаболизм которого не опосредован цитохромом CYP450), не ожидается взаимодействия этих лекарственных препаратов и усиленной Презиста®.	корректировки дозы. Применение препарата Презиста® с кобицистатом понижает клиренс креатинина. См. раздел «Особые указания» если клиренс креатинина используется для коррекции дозы эмтрицитабина и ламивудина.
Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ)		
Эфавиренз 600 мг один раз в сутки	эфавиренз AUC ↑ 21% эфавиренз C _{min} ↑ 17% эфавиренз C _{max} ↑ 15% # дарунавир AUC ↓ 13% # дарунавир C _{min} ↓ 31% # дарунавир C _{max} ↓ 15 % (↑ эфавиренз от ингибирования CYP3A) (↓ дарунавир от ингибирования CYP3A)	Клинический мониторинг на предмет токсичности со стороны центральной нервной системы, связанной с повышением воздействия эфавиренза, может быть показан, когда препарат Презиста®, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, применяется в комбинации с эфавирензом. Эфавиренз в комбинации с препаратом Презиста®/ ритонавир, применяемых в дозировке 800/100 один раз в сутки, может привести к субоптимальной минимальной концентрации дарунавира. Если необходимо применение эфавиренза в комбинации с Презиста®/ритонавир, то следует применять следующую схему дозировки: Презиста®/ритонавир в дозировке 600/100 мг два раза в сутки. Не рекомендуется совместное применение с комбинацией Презиста®/кобицистат.
Этравирин 100 мг два раза в сутки	этравирин AUC ↓ 37% этравирин C _{min} ↓ 49% этравирин C _{max} ↓ 32% дарунавир AUC ↑ 15% дарунавир C _{min} ↔ дарунавир C _{max} ↔	Препарат Презиста®, принимаемый совместно с низкой дозой ритонавира и этравирином в дозировке 200 мг два раза в сутки , может приниматься без корректировки дозы. Не рекомендуется совместное применение с комбинацией Презиста®/кобицистат.
Невирапин 200 мг два раза в	невирапин AUC ↑ 27% невирапин C _{min} ↑ 47%	Препарат Презиста®, принимаемый совместно с низкой дозой

сутки	невирапин C_{max} ↑ 18% # дарунавир: концентрации соответствовали историческим данным (↑ невирапин от ингибирования СУРЗА)	ритонавира и невирапином, может приниматься без корректировки дозы. Не рекомендуется совместное применение с комбинацией Презиста [®] /кобицистат.
Рилпивирин 150 мг один раз в сутки	рилпивирин AUC ↑ 130% рилпивирин C_{min} ↑ 178% рилпивирин C_{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↔ дарунавир C_{min} ↓ 11% дарунавир C_{max} ↔	Усиленная Презиста [®] с рилпивиринном может приниматься без корректировки дозы.
Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ – без дополнительного совместного применения низкой дозы ритонавира †		
Атазанавир 300 мг один раз в сутки	атазанавир AUC ↔ атазанавир C_{min} ↑ 52% атазанавир C_{max} ↓ 1 % # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{min} ↔ # дарунавир C_{max} ↔ Атазанавир: сравнение атазанавира/ ритонавира в дозировке 300/100 мг один раз в сутки в сравнении с атазанавиром в дозировке 300 мг один раз в сутки в комбинации с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг два раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в сравнении с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в комбинации с атазанавиром в дозировке 300 мг один раз в сутки.	Препарат Презиста [®] совместно с низкой дозой ритонавира и атазанавиром, может приниматься без корректировки дозы. Презиста [®] при совместном применении с кобицистатом не должна использоваться в сочетании с другим антиретровирусным агентом, требующим усиления фармакокинетических свойств посредством совместного применения с ингибитором СУРЗА4.
Индинавир 800 мг два раза в сутки	индинавир AUC ↑ 23% индинавир C_{min} ↑ 125% индинавир C_{max} ↔ # дарунавир AUC ↑ 24% # дарунавир C_{min} ↑ 44% # дарунавир C_{max} ↑ 11% Индинавир: сравнение индинавира/ ритонавира в	При применении в комбинации с препаратом Презиста [®] , принимаемым совместно с низкой дозой ритонавира, корректировка дозы индинавира с 800 мг два раза в сутки на 600 мг два раза в сутки может оправдать себя в случае непереносимости. Презиста [®] при совместном применении с кобицистатом не

	<p>дозировке 800/100 мг два раза в сутки с в сравнении индинавиром/ дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 800/400/100 мг два раза в сутки. Дуранавир: сравнение дуранавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в сравнении с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг в комбинации с индинавиром в дозировке 800 мг два раза в сутки.</p>	<p>должна использоваться в сочетании с другим антиретровирусным агентом, требующим усиления фармакокинетических свойств посредством совместного применения с ингибитором СУРЗА4.</p>
<p>Саквинавир 1 000 мг два раза в сутки</p>	<p># дарунавир AUC ↓ 26% # дарунавир C_{min} ↓ 42% # дарунавир C_{max} ↓ 17% саквинавир AUC ↓ 6% саквинавир C_{min} ↓ 18% саквинавир C_{max} ↓ 6%</p> <p>Саквинавир: сравнение саквинавира/ ритонавира в дозировке 1000/100 мг два раза в сутки в сравнении с саквинавиром/ дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 1000/400/100 мг два раза в сутки. Дарунавир: сравнение дарунавира/ ритонавира в дозировке 400/100 мг два раза в сутки в сравнении с дарунавиром/ ритонавиром в дозировке 400/100 мг в комбинации с саквинавиром в дозировке 1 000 мг два раза в сутки.</p>	<p>Не рекомендуется совместное применение саквинавира с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.</p> <p>Презиста® при совместном применении с кобицистатом не должна использоваться в сочетании с другим антиретровирусным агентом, требующим усиления фармакокинетических свойств посредством совместного применения с ингибитором СУРЗА4.</p>
<p><i>Ингибиторы протеазы (ИП) ВИЧ – при совместном применении с низкой дозой ритонавира</i></p>		
<p>Лопинавир/ ритонавир 400/100 мг два раза в сутки</p>	<p>лопинавир AUC ↑ 9% лопинавир C_{min} ↑ 23 % лопинавир C_{max} ↓ 2% дарунавир AUC ↓ 38% ‡ дарунавир C_{min} ↓ 51% ‡ дарунавир C_{max} ↓ 21% ‡ лопинавир AUC ↔ лопинавир C_{min} ↑ 13% лопинавир C_{max} ↑ 11% дарунавир AUC ↓ 41% дарунавир C_{min} ↓ 55%</p>	<p>Ввиду повышения концентрации (AUC) дарунавира на 40%, соответствующие дозы комбинации не были установлены. Следовательно, совместное применение усиленной Презиста® с комбинированным препаратом лопинавир/ритонавир противопоказано.</p>
<p>Лопинавир/ ритонавир</p>		

533/133.3 мг два раза в сутки	дарунавир C_{\max} ↓ 21% ‡ основываясь на ненормализованных значениях дозы	
АНТАГОНИСТЫ CCR5		
Маравирик 150 мг два раза в сутки	маравирик AUC ↑ 305% маравирик C_{\min} ND маравирик C_{\max} ↑ 129% Концентрации дарунавира, ритонавира соответствовали историческим данным	Доза маравирока должна составлять 150 мг два раза в сутки при совместном применении с усиленной Презиста®.
АНТАГОНИСТЫ $\alpha 1$-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ		
Алфузозин	Исходя из теоретических предположений ожидается, что препарат Презиста® будет повышать плазменные концентрации алфузозина (ингибирование CYP3A)	Совместное применение усиленной Презиста® и алфузозина противопоказано.
АНЕСТЕТИКИ		
Алфентанил	Не изучено. Метаболизм алфентанила опосредуется CYP3A, и может таким образом ингибироваться усиленной Презиста®.	Совместное применение с усиленной Презиста® может потребовать снижения дозы алфентанила и мониторинг рисков продолжительного или отсроченного угнетения дыхания.
АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ/ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ		
Дизопирамид Флекаинид Мексилетин Пропафенон	Не исследовано. Предполагается, что усиленная Презиста® будет повышать плазменные концентрации антиаритмических средств. (ингибирование CYP3A)	Рекомендуется соблюдать осторожность и проводить контроль терапевтических концентраций данных противоаритмических средств, при наличии, при совместном применении с усиленной Презиста®.
Амиодарон Бепридил Дронедарон Лидокаин (системный) Хинидин Ранолазин		Противопоказано совместное применение усиленной Презиста® с амиодароном, бепридилом, дронедароном, системным лидокаином, хинидином или ринолазином.
Дигоксин однократная доза 0.4 мг	дигоксин AUC ↑ 61% дигоксин C_{\min} ND дигоксин C_{\max} ↑ 29% (↑дигоксин от предполагаемого ингибирования P-gp)	При условии, что дигоксин имеет узкий терапевтический индекс, рекомендуется, чтобы минимально возможная доза дигоксина изначально назначалась при его назначении пациентам, принимающим усиленную Презиста®. Дозу дигоксина следует титровать с осторожностью для

		получения необходимого клинического эффекта при оценке общего клинического состояния пациента.
АНТИБИОТИКИ		
Кларитромицин 500 мг два раза в сутки	<p>кларитромицин AUC ↑ 57 %</p> <p>кларитромицин C_{min} ↑ 174%</p> <p>кларитромицин C_{max} ↑ 26%</p> <p>#дарунавир AUC ↓ 13%</p> <p>#дарунавир C_{min} ↑ 1%</p> <p>#дарунавир C_{max} ↓ 17%</p> <p>Концентрации 14-ОН-кларитромицина не обнаруживались при комбинировании с препаратами Презиста[®]/ритонавир. (↑кларитромицин от ингибирования CYP3A и возможного ингибирования P-gp)</p>	<p>Следует проявлять осторожность при комбинировании кларитромицина с усиленной Презиста[®].</p> <p>При терапии у пациентов с почечной недостаточностью следует изучить инструкцию по медицинскому применению кларитромицина относительно рекомендованной дозы.</p>
ПРОТИВОКОАГУЛИРУЮЩИЕ СРЕДСТВА		
Апиксабан Дабигатрана этексилат Ривароксабан	<p>Не изучено. Совместное применение усиленной Презиста[®] с данными антикоагулянтами может привести к увеличению концентрации антикоагулянта. (ингибирование CYP3A и/или P-gp)</p>	<p>Совместное применение усиленной Презиста[®] и данных антикоагулянтов не рекомендуется.</p>
Варфарин	<p>Не исследовался. Концентрации варфарина могут измениться при одновременном применении с дарунавиром с низкой дозой ритонавира.</p>	<p>Рекомендуется, чтобы международный нормализационный индекс (INR) контролировался при комбинировании варфарина с усиленной Презиста[®].</p>
ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ СРЕДСТВА		
Фенобарбитал Фенитоин	<p>Не исследовались. Фенобарбитал и фенитоин понижают концентрацию дарунавир в плазме (индукция ферментов CYP450)</p>	<p>Препарат Презиста[®], совместно принимаемый с низкой дозой ритонавира, не должен применяться в комбинации с этими препаратами.</p> <p>Применение данных средств с комбинацией Презиста[®]/кобицистат противопоказано.</p>
Карбамазепин 200 мг два раза в сутки	<p>карбамазепин AUC ↑ 45%</p> <p>карбамазепин C_{min} ↑ 54%</p> <p>карбамазепин C_{max} ↑ 43%</p> <p>дарунавир AUC ↔</p>	<p>Корректировка дозы комбинации Презиста[®]/ритонавир не рекомендуется. Если есть необходимость в комбинировании</p>

	<p>дарунавир C_{\min} ↓ 15% дарунавир C_{\max} ↔</p>	<p>Презиста[®]/ритонавир и карбамазепина, пациенты должны находиться под наблюдением на случай появления побочных реакций, имеющих отношение к карбамазепину. Концентрации карбамазепина должны контролироваться, и его доза должна титрироваться в целях обеспечения надлежащей ответной реакции на лечение. Основываясь на полученных результатах, дозу карбамазепина следует сократить на 25%-50% в присутствии комбинации с Презиста[®]/ритонавир.</p> <p>Противопоказано применение карбамазепина с препаратом с Презиста[®] совместно применяемым с кобицистатом.</p>
--	--	--

АНТИДЕПРЕССАНТЫ

<p>Пароксетин 20 мг 1 р/д</p> <p>Сетралин 50 мг 1 р/д</p>	<p>пароксетин AUC ↓ 39% пароксетин C_{\min} ↓ 37% пароксетин C_{\max} ↓ 36% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{\min} ↔ # дарунавир C_{\max} ↔ сетралин AUC ↓ 49% сетралин C_{\min} ↓ 49% сетралин C_{\max} ↓ 44% # дарунавир AUC ↔ # дарунавир C_{\min} ↓ 6% # дарунавир C_{\max} ↔</p> <p>В отличие от этих данных для Презиста[®]/ритонавир, комбинация Презиста[®]/кобицистат может увеличивать концентрации в плазме этих антидепрессантов (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).</p>	<p>При совместном применении антидепрессантов с усиленной Презиста[®], рекомендуется титрование дозы антидепрессанта на основе клинической оценки терапевтического ответа антидепрессанта. Кроме того, пациенты на стабилизированной дозе этих антидепрессантов, которые начинают лечение усиленной Презиста[®] должны наблюдаться на изменение терапевтического ответа антидепрессанта.</p>
<p>Амитриптилин Дезипрамин Имипрамин Нортриптилин Тразодон</p>	<p>Совместное применение усиленной Презиста[®] и этих антидепрессантов может привести к повышению концентрации антидепрессантов. (ингибирование CYP2D6 и/или CYP3A).</p>	<p>Рекомендуется проведение клинического мониторинга при совместном применении с усиленной Презиста[®] с данными антидепрессантами, а также может потребоваться коррекция дозы антидепрессанта.</p>

ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Метформин	Не изучено. На основании теоретических предположений Презиста® при совместном применении с кобицистатом может увеличивать концентрации метформина в плазме крови. (ингибирование МАТЕ1)	Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом и коррекция дозы метформина у пациентов, которые принимают Презиста® совместно с кобицистатом (не применимо при применении Презиста® с ритонавиром).
-----------	--	---

ФУНГИЦИДЫ

Вориконазол	Исследования не проводились. Ритонавир может снижать концентрацию вориконазола в плазме (индуцирование фермента СYP450 ритонавиром). Концентрация вориконазола может повышаться или понижаться при применении Презиста® совместно с кобицистатом. (ингибирование фермента СYP450).	Вориконазол не следует комбинировать с усиленной Презиста®, если оценка соотношения между пользой и риском не оправдывает применение вориконазола.
Кетоконазол 200 мг два раза в сутки	кетокконазол AUC ↑ 212% кетокконазол C _{min} ↑ 868% кетокконазол C _{max} ↑ 111% #дарунавир AUC ↑ 42% #дарунавир C _{min} ↑ 73% #дарунавир C _{max} ↑ 21% (ингибирование СYP3A)	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг при комбинированном применении с усиленной Презиста®. Если требуется одновременное применение, суточная доза кетоконазола не должна превышать 200 мг.
Флуконазол Позаконазол	Не изучено. Усиленная Презиста® может увеличить концентрации противогрибковых средств в плазме (ингибирование P-gp), а также, позаконазол или флуконазол могут повысить концентрации дарунавира. (ингибирование СYP3A)	Рекомендуется соблюдать меры предосторожности и осуществлять клинический контроль.
Итраконазол	Исследования не проводились. Совместное систематическое применение итраконазола и усиленной Презиста®, может повысить	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг. Если требуется совместное применение, суточная доза итраконазола не должна превышать 200 мг.

	концентрацию дарунавира. Одновременно, плазменные концентрации итраконазола могут повышаться совместном применении дарунавира с низкой дозой ритонавира. (ингибирование СУР3А)	
Клотримазол	Исследования не проводились. Совместное систематическое применение клотримазола с усиленной Презиста® может повысить концентрацию дарунавира . Дарунавир AUC _{24h} ↑ 33% (основываясь на фармакокинетической модели популяции)	Рекомендуется проявлять осторожность и проводить клинический мониторинг, когда требуется совместное применение с клотримазолом.
СРЕДСТВА ПРОТИВ ПОДАГРЫ		
Колхицин	Исследования не проводились. Совместное применение колхицина с усиленной Презиста® может повысить концентрацию колхицина.	Рекомендуется снизить дозировку колхицина или прекратить лечение колхицином у пациентов с нормальной функцией печени и почек, если требуется лечение усиленной Презиста®. Противопоказано применение у пациентов с почечной или печеночной недостаточностью колхицина с усиленной Презиста®.
ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫЕ ПРЕПАРАТЫ		
Артемизинин/ Люмефантрин 80/480 мг, 6 доз в следующие часы: 0, 8, 24, 36,48 и 60	артемизинин AUC ↓ 16% артемизинин C _{min} ↔ артемизинин C _{max} ↓ 18% дигидроартемизинин AUC ↓ 18% дигидроартемизинин C _{min} ↔ дигидроартемизинин C _{max} ↓ 18% люмефантрин AUC ↑ 175% люмефантрин C _{min} ↑ 126% люмефантрин C _{max} ↑ 65% дарунавир AUC ↔ дарунавир C _{min} ↓ 13% дарунавир C _{max} ↔	Комбинация усиленной Презиста® и артемизинина/люмефантрин может применяться без корректировки дозы; однако, ввиду повышения концентрации люмефантрин, такая концентрация должна применяться с осторожностью.
ПРОТИВОМИКОБАКТЕРИАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА		
Рифампицин Рифапентин	Исследования не проводились. Рифампицин и рифапентин являются сильными индукторами СУР3Аи показали себя как	Комбинированное применение рифапентин и усиленной Презиста® не рекомендуется. Комбинированное применение

	<p>вызывающие существенное понижение концентрации других ингибиторов протеазы, что приводит к вирусологической неудаче и развитию устойчивости (индукция фермента СУР450). Во время попыток превзойти понижение концентрации путем повышения дозы других ингибиторов протеазы с низкой дозой ритонавира, была отмечена высокая частота появления реакций со стороны печени при применении рифампицина.</p>	<p>рифампицина и усиленной Презиста[®], противопоказано.</p>
<p>Рифабутин 150 мг через день</p>	<p>рифабутин AUC** ↑ 55% рифабутин C_{min}** ↑ ND рифабутин C_{max} ↔ дарунавир AUC ↑ 53% дарунавир C_{min} ↑ 68% дарунавир C_{max} ↑ 39% ** сумма активных частей рифабутина (исходное лекарственное вещество + 25-О-дезацетил метаболит)</p> <p>Исследование взаимодействия показало сопоставимую суточную общую концентрацию у рифабутина между лечением в дозировке 300 мг один раз в сутки в качестве монопрепарата и в дозировке 150 мг через день в комбинации с препаратом Презиста[®]/ритонавир (600/100 мг два раза в сутки) примерно с 10-и кратным повышением суточной концентрации активного метаболита «25-О-дезацетилрифабутин». Помимо этого, показатель AUC у суммы активных частей рифабутина (исходное лекарственное вещество + 25-О- деацетил</p>	<p>Снижение дозы рифабутина на 75% обычной дозы, составляющей 300 мг в сутки (т.е. рифабутин в дозировке 150 мг через день) и повышенный мониторинг появления побочных реакций от рифабутина оправдывают себя у пациентов, получающих комбинацию. В случае появления проблем с безопасностью следует рассмотреть дополнительное повышение интервалов между приемами доз рифабутина и / или контроль уровней рифабутина. Следует ознакомиться с официальным руководством по соответствующему лечению туберкулёза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Основываясь на профиле безопасности препаратов Презиста[®]/ритонавир, повышение концентрации дарунавира в присутствии рифабутина не оправдывает корректировку дозы препарата Презиста[®]/ритонавир. Основываясь на фармакокинетическом моделировании, такое сокращение дозы на 75% также является приемлемым, если пациенты получают рифабутин в дозах, отличающихся от 300 мг/сутки.</p> <p>Не рекомендуется применение</p>

	<p>метаболит) увеличился в 1.6 раза, в то время как показатель C_{max} остался сопоставимым.</p> <p>Данные по сравнению с эталонной дозой 150 мг один раз в сутки отсутствуют.</p> <p>(Рифабутин является индуктором и субстратом CYP3A). Повышение системной концентрации дарунавира отмечалось, когда препарат Презиста[®], принимаемый совместно с 100 мг ритонавира, применялся одновременно с рифабутином (150 мг через день).</p>	<p>рифабутин с препаратом с Презиста[®] совместно применяемым с кобицистатом.</p>
--	---	--

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

<p>Дазатиниб Нилотиниб Винбластин Винкристин</p> <p>Эверолимус</p>	<p>Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста[®] вызовет повышение концентрации в плазме данных противоопухолевых средств. (ингибирование CYP3A)</p>	<p>Концентрации данных лекарственных средств могут увеличиться при совместном применении с усиленной Презиста[®] в результате привести к увеличению потенциала для проявления побочных эффектов, обычно связанных с этими средствами. Следует соблюдать осторожность при комбинировании одного из данных противоопухолевых средств с усиленной Презиста[®]</p> <p>Совместное применение эверолимуса и усиленной Презиста[®] не рекомендуется.</p>
--	---	--

АНТИТРОМБОЦИТАРНЫЕ СРЕДСТВА

<p>Тикагрелор</p>	<p>Не изучено. Совместное применение с усиленной Презиста[®] может привести к существенному увеличению воздействия тикагрелора.</p>	<p>Совместное применение усиленной Презиста[®] с тикагрелором противопоказано.</p> <p>Рекомендуется использовать другие антитромбоцитарные средства, которые не зависят от ингибирования или индуцирования CYP (например, празугрел).</p>
-------------------	--	--

АНТИПСИХОТИКИ/НЕЙРОЛЕПТИКИ

<p>Кветиапин</p>	<p>Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста[®] вызовет повышение концентрации в плазме</p>	<p>Совместное применение усиленной Презиста[®] и кветиапина противопоказано, поскольку это может увеличить тоскичность,</p>
------------------	---	--

	данных антипсихотических средств. (ингибирование CYP3A)	связанную с приемом кветиапина. Повышенные концентрации кветиапина в плазме крови могут привести к коме.
Перфеназин Рisperидон Тиоридазин	Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста® вызовет повышение концентрации в плазме данных антипсихотических средств. (ингибирование CYP3A, CYP2D6 и/или P-гликопротеина)	Может потребоваться снижение дозы данных лекарственных средств при совместном применении с усиленной Презиста®.
Луразидон Пимозид Сертиндол		Совместное применение усиленной Презиста® и луразидона, пимозиды или сертиндола противопоказано.
β-БЛОКАТОРЫ		
Карведилол Метопролол Тимолол	Не изучено. Ожидается что усиленная Презиста® вызовет повышение концентрации в плазме данных β-блокаторов. (ингибирование CYP2D6)	Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при совместном применении β-блокаторов с усиленной Презиста®. Следует рассмотреть возможность снижения дозы β-блокаторов.
БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛЬЦЕВ		
Амлодипин Дилтиазем Фелодипин Никардипин Нифедипин Верапамил	Исследования не проводились. Усиленная Презиста® может повысить концентрацию антагонистов кальция в плазме (ингибирование CYP3A и/или CYP2D6)	Рекомендуется проводить клинический мониторинг лечебного эффекта и побочных реакций, при совместном применении данных лекарственных препаратов с усиленной Презиста®.
КОРТИКОСТЕРОИДЫ		
Кортикостероиды, метаболизирующиеся главным образом посредством CYP3A (включая, бетаметазон, будесонид, флутиказон, мометазон, преднизон, триамцинолон)	Флутиказон: в клиническом исследовании, в котором ритонавир в капсулах в дозировке 100 мг два раза в сутки применялся одновременно с 50 мкг интраназального флутиказона пропионата (4 раза в сутки) в течение 7 дней у здоровых участников исследования, концентрация флутиказона пропионата в плазме повышалась в существенной степени, при этом уровни кортизола понижались примерно на 86% (90%-й доверительный интервал 82-89%). Более	Совместное применение усиленной Презиста® и кортикостероидов, которые метаболизируются посредством CYP3A (например, флутиказона пропионат или другие ингаляционные или интраназальные кортикостероиды), может повышать риск развития системных эффектов кортикостероидов, включая синдром Кушинга и подавление функции надпочечников. Совместное применение с кортикостероидами, которые метаболизируются посредством CYP3A не рекомендуется, и допустимо только если потенциальная польза для пациента превышает возможный риск, и в этом случае необходимо контролировать пациентов на

	<p>существенные эффекты могут ожидаться при ингаляции флутиказоном. Системные кортикостероидные эффекты, в том числе гипердреноркортицизм и подавлении функции надпочечника, сообщались у пациентов, принимавших ритонавир совместно с ингаляционным или интраназальным флутиказоном. Влияние высоких системных концентраций флутиказона на плазменные уровни ритонавира неизвестно.</p> <p>Другие кортикостероиды: взаимодействия не исследовались. Плазменные концентрации данных лекарственных средств могут повышаться при совместном применении с усиленной Презиста[®], приводящим к пониженным плазменным концентрациям кортизола.</p>	<p>предмет проявления системных кортикостероидных эффектов. Следует рассмотреть возможность применения альтернативных кортикостероидов, которые менее зависимы от метаболизма СУРЗА, например, беклометазон для интраназального или ингаляционного применения, особенно, в случае долгосрочного использования.</p>
<p>Дексаметазон (с системным действием)</p>	<p>Исследования не проводились: дексаметазон может понижать концентрацию дарунавира в плазме. (индуцирование СУРЗА)</p>	<p>Дексаметазон системного действия следует применять с осторожностью при его комбинировании с усиленной Презиста[®].</p>
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ЭНДОТЕЛИНА		
<p>Бозентан</p>	<p>Исследования не проводились. Одновременное применение бозентана и усиленной Презиста[®] может повысить концентрацию бозентана в плазме. Ожидается, что бозентан будет понижать плазменные концентрации дарунавира и/или его усилителя фармакокинетических</p>	<p>При одновременном применении с препаратом Презиста[®] и низкой дозой ритонавира, следует следить за переносимостью бозентана пациентами.</p> <p>Совместное применение препарата Презиста[®] с кобициклатом и бозентаном не рекомендуется.</p>

	свойств. (индуцирование CYP3A)	
АНТИВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВ ВИРУСА ГЕПАТИТА С		
<i>Ингибиторы протеазы NS3-4A</i>		
Элбасвир/гразопревир	Усиленная Презиста® может повышать концентрацию гразопревира. (CYP3A и OATP1B ингибирование)	Совместное применение усиленной Презиста® и комбинации элбасвир/гразопревир противопоказано.
Телапревир 750 мг каждые 8 часов	телапревир AUC ↓ 35% телапревир C _{min} ↓ 32% телапревир C _{max} ↓ 36% дарунавир AUC ₁₂ ↓ 40% дарунавир C _{min} ↓ 42% дарунавир C _{max} ↓ 40%	Не рекомендуется одновременное применение усиленной Презиста® с теллапревиром.
Боцепревир 800 мг три раза в сутки	боцепревир AUC ↓ 32% боцепревир C _{min} ↓ 35% боцепревир C _{max} ↓ 25% дарунавир AUC ↓ 44% дарунавир C _{min} ↓ 59% дарунавир C _{max} ↓ 36%	Боцепревир не рекомендуется применять совместно с усиленной Презиста®.
Симепревир	симепревир AUC ↑ 159% симепревир C _{min} ↑ 358% симепревир C _{max} ↑ 79% дарунавир AUC ↑ 18% дарунавир C _{min} ↑ 31% дарунавир C _{max} ↔ Доза симепревира в этом исследовании взаимодействия составляла 50 мг при совместном применении с комбинацией дарунавир/ритонавир, в сравнении с группой, принимавшей только симепревир в дозе 150 мг.	Не рекомендуется совместное применение усиленной Презиста® с симепревиром.
ПРЕПАРАТЫ НА ТРАВАХ		
Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>)	Исследования не проводились. Ожидается, что Зверобой продырявленный понижает концентрацию дарунавира и ритонавира в плазме. (индуцирование CYP450)	Не следует применять усиленную Презиста® совместно с препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (<i>Hypericum perforatum</i>). Если пациент уже принимает Зверобой продырявленный, следует прекратить прием Зверобоя продырявленного и, по мере возможности, проверить уровень вируса.

		Концентрация дарунавира (а также, концентрация ритонавира) может повыситься при прекращении приема Зверобоя продырявленного. Индуцирующий эффект может оставаться, как минимум, в течение двух недель после отмены приема Зверобоя продырявленного.
ИНГИБИТОРЫ РЕДУКТАЗЫ ГМГ-КОА		
Ловастатин Симвастатин	Исследования не проводились. Ожидается, что ловастатин и симвастатин имеют высокую концентрацию в плазме при одновременном применении с усиленной Презиста®. (Ингибирование СУР3А)	Повышенная концентрация ловастатина или симвастатина в плазме может вызвать миопатию, в том числе острый некроз скелетных мышц. Поэтому одновременное применение усиленной Презиста® с ловастатином и симвастатин противопоказано.
Аторвастатин 10 мг один раз в сутки	аторвастатин AUC ↑ 3-4 кратно аторвастатин C _{min} ↑ ≈ 5.5-10 кратно аторвастатин C _{max} ↑ ≈ 2 кратно # дарунавир	Если требуется совместное применение аторвастатина и усиленной Презиста® рекомендуется начать с дозы аторвастатина 10 мг один раз в сутки. Постепенное повышение дозы аторвастатина может выполняться в соответствии с клиническим ответом.
Правастатин однократная доза 40 мг	правастатин AUC ↑ 81%* правастатин C _{min} ND правастатин C _{max} ↑ 63% * пятикратное повышение отмечалось в ограниченной подгруппе участников исследования	В тех случаях, когда требуется совместное применение правастатина и усиленной Презиста® рекомендуется начать с минимально возможной дозы правастатина и постепенно повышать ее до достижения клинического эффекта, одновременно контролируя безопасность.
Розувастатин 10 мг один раз в сутки	розувастатин AUC ↑ 48% * розувастатин C _{max} ↑ 144% * * основываясь на опубликованных данных	В тех случаях, когда требуется совместное применение розувастатина и усиленной Презиста® рекомендуется начать с минимально возможной дозы розувастатина и постепенно повышать ее до достижения клинического эффекта, одновременно контролируя безопасность.
АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА H₂		
Ранитидин 150 мг два раза в сутки	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔	Усиленная Презиста® может применяться совместно с антагонистами рецептора H ₂ без корректировки дозы.

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ		
Циклоспорин Сиролимус Такролимус Эверолимус	Исследования не проводились. Концентрация циклоспорина, сиролимуса и такролимуса может повыситься при одновременном применении с усиленной Презиста®. (Ингибирование CYP3A)	Следует проводить терапевтический мониторинг иммунодепрессантов при совместном применении с другими препаратами. Совместное применение эверолимуса и усиленной Презиста® не рекомендуется.
ИНГАЛИРУЕМЫЕ БЕТА-АГОНИСТЫ		
Сальметерол	Исследования не проводились. Одновременное применение сальметерола и усиленного дарунавира может повысить концентрацию сальметерола в плазме.	Не рекомендуется совместное применение сальметерола и усиленной Презиста®. Комбинирование с сальметеролом может повысить риск появления побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, включая удлинение интервала QT, сильное сердцебиение и синусовую тахикардию.
НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ / ЛЕЧЕНИЕ НАРКОТИЧЕСКОЙ ЗАВИСИМОСТИ		
Метадон Индивидуальное изменение дозы от 55 мг до 150 мг один раз в сутки	R(-) метадон AUC ↓ 16% R(-)метадон C _{min} ↓ 15% R(-)метадон C _{max} ↓ 24% Презиста®/кобицистат может, наоборот, повысить плазменные концентрации метадона (см. инструкцию по медицинскому применению кобицистата).	Корректировка дозировки метадона не требуется при совместном применении с усиленной Презиста®. Однако может потребоваться повышение дозы метадона при совместном применении в течение длительного времени. Поэтому рекомендуется проводить клинический мониторинг, так как у некоторых пациентов может потребоваться корректировка поддерживающей терапии.
Бупренорфин / налоксон 8/2 мг -16/4 мг один раз в сутки	бупренорфин AUC ↓ 11% бупренорфин C _{min} ↔ бупренорфин C _{max} ↓ 8% норбупренорфин AUC ↑ 46% норбупренорфин C _{min} ↑ 71% норбупренорфин C _{max} ↑ 36% наллоксон AUC ↔ наллоксон C _{min} ND наллоксон C _{max} ↔	Клиническая значимость повышения фармакокинетических параметров норбупренорфина не была установлена. Корректировка доз бупренорфина может не потребоваться при совместном применении с усиленной Презиста®, однако, рекомендуется проводить тщательный клинический мониторинг на предмет появления опиатной токсичности.
ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ СРЕДСТВА НА БАЗЕ ЭСТРОГЕНОВ		
Этинилэстрадио	этинилэстрадиол AUC ↓	Рекомендуется принять

<p>л Норетиндрон 35 мкг/1 мг один раз в сутки</p>	<p>44% этинилэстрадиол C_{\min} ↓ 62% этинилэстрадиол C_{\max} ↓ 32% норетиндрон AUC ↓ 14% норетиндрон C_{\min} ↓ 30% норетиндрон C_{\max} ↔</p>	<p>альтернативные или дополнительные противозачаточные меры при применении противозачаточных средств на базе эстрогенов одновременно с усиленной Презиста®. Пациенты, применяющие эстрогены в качестве гормонотерапии, должны быть под клиническим наблюдением на предмет появления признаков дефицита эстрогенов.</p>
---	--	--

ФОСФОДИЭСТЕРАЗА, ИНГИБИТОРЫ 5-ого ТИПА (PDE-5)

<p>Для лечения эректильной дисфункции Аванафил Силденафил Тадалафил Варденафил</p>	<p>В исследовании взаимодействия# была отмечена сопоставимая общая концентрация силденафила при однократном применении 100 мг силденафила в качестве монопрепарата и при однократном применении 25 мг силденафила совместно с препаратом Презиста® и низкой дозой ритонавира.</p>	<p>Совместное применение аванафила и усиленной Презиста® противопоказано. Совместное применение ингибиторов PDE-5 в лечении эректильной дисфункции совместно с усиленной Презиста® должно выполняться с осторожностью. Если показано совместное применение усиленной Презиста® с силденафилом, варденафилом или тадалафилом, то рекомендуется применять силденафил в однократной дозе не выше 25 мг через 48 часов, варденафил в однократной дозе не выше 2.5 мг через 72 часа или тадалафил в однократной дозе не выше 10 мг через 72 часа.</p>
<p>Для лечения гипертензии легочной артерии Силденафил Тадалафил</p>	<p>Исследования не проводились. Совместное применение силденафила или тадалафила для лечения легочной артериальной гипертензии и усиленной Презиста®, может привести к повышению концентрации силденафила или тадалафила в плазме. (ингибирование CYP3A).</p>	<p>Не была установлена безопасная и эффективная доза силденафила для лечения гипертензии легочной артерии, применяемая одновременно с усиленной Презиста®. Отмечается повышенный потенциал появления побочных реакций, связанных с приемом силденафила (включая нарушение зрения, гипотензию, длительную эрекцию и синкопе). Поэтому совместное применение усиленной Презиста® и силденафила противопоказано при их применении в лечении гипертензии легочной артерии. Не рекомендуется совместное применение тадалафила для лечения гипертензии легочной артерии с усиленной Презиста®.</p>

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОГО НАСОСА		
Омепразол 20 мг один раз в сутки	# дарунавир AUC ↔ # дарунавир C _{min} ↔ # дарунавир C _{max} ↔	Усиленная Презиста® может применяться совместно с ингибиторами протонного насоса без корректировки дозы.
СЕДАТИВНЫЕ/СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА		
Буспирон Клоразепат Диазепам Эстазолам Флуразепам Мидазолам (парентеральный) Золдипем	Исследования не проводились. Седативные/снотворные средства метаболизируется существенным образом ферментом CYP3A. Совместное применение с усиленной Презиста® может привести к значительному повышению концентрации этих лекарственных средств. Совместное парентеральное применение мидазолама с усиленной Презиста® может вызвать повышение концентрации этого бензодиазепина. Сведения о сопутствующем применении парентерального мидазолама с другими ингибиторами протеазы указывают на возможное 3-х или 4-х кратное повышение уровней мидазолама в плазме.	Рекомендуется осуществлять клинический мониторинг при совместном применении усиленной Презиста® седативными/снотворными средствами, с также следует рассмотреть возможность снижения дозы седативного/снотворного средства. Применение парентерального мидазолама и усиленной Презиста® следует осуществлять в блоке интенсивной терапии (БИТ) или в подобных условиях, которые обеспечивают тщательный клинический мониторинг и соответствующий медицинский контроль в случае угнетения дыхания или появления длительного седативного эффекта. Следует рассмотреть корректировку дозы мидазолама, особенно в случае, применения более, чем однократной дозы мидазолама.
Мидазолам (пероральный) Триазолам		Применение усиленной Презиста® с триазоламом и пероральным мидазоламом противопоказано.

† Эффективность и безопасность применения препарата Презиста® с ритонавиром 100 мг и любым другим ингибитором протеазы (к примеру, (фос) ампренавир, нелфинавир и типранавир) не были установлены у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В соответствии с текущими директивами лечения двойная терапия с ингибиторами протеазы в целом не рекомендуется.

Особые указания

Несмотря на полученное подтверждение эффективного подавления вирусной инфекции, что существенно снижает риск передачи инфекции половым путем, остаточный риск не может быть исключен. Необходимо принять соответствующие меры предосторожности с целью предотвращения передачи инфекции согласно национальных руководств. Рекомендуется регулярная оценка вирусологического ответа. В условиях

отсутствия или утраты вирусологического ответа, следует выполнить анализ на резистентность.

Препарат Презиста® следует принимать только в сочетании с кобицистатом или низкой дозой ритонавира для улучшения фармакокинетических свойств, и в комбинации с другими антиретровирусными лекарственными средствами. До начала терапии препаратом Презиста® следует изучить инструкцию по медицинскому применению кобицистата или ритонавира, соответственно. Повышение дозы ритонавира в сравнении с рекомендованной в разделе «Способ применения и дозы» не оказывает значительного влияния на концентрации дарунавира. Не рекомендуется изменять дозу кобицистата или ритонавира.

Дарунавир связывается преимущественно с $\alpha 1$ -кислым гликопротеидом. Данное связывание с белком зависит от концентрации, и является показателем насыщения связывания. Таким образом, нельзя исключить вероятность замещения лекарственными препаратами, обладающими высокой степенью связывания с $\alpha 1$ -кислым гликопротеином.

Пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию – при однократном режиме приема суточной дозы

Препарат Презиста® в комбинации с кобицистатом или низкой дозой ритонавира при однократном режиме приема суточной дозы, не должен применяться у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и имеющих одну или более мутаций, ассоциированных с резистентностью к дарунавиру или РНК ВИЧ-1 $\geq 100\ 000$ копий/мл или количеством клеток CD4+ менее $100 \times 10^6/\text{л}$). Комбинации с оптимизированным фоновым режимом, включающим ≥ 2 НИОТ в данной группе пациентов не изучались. Данные у пациентов с ВИЧ-1 помимо субтипа В ограничены.

Дети

Препарат Презиста® не рекомендуется применять у пациентов младше 3 лет или с массой тела менее 15 кг. Пациентам с 3 лет рекомендованы другие лекарственные формы и дозировки (таблетки 75 мг, 150 мг, 300 мг и пероральная суспензия 100 мг/мл).

Таблетки Презиста® 400 мг противопоказаны для применения у детей младше 18 лет в связи с наличием красителя солнечного заката желтого (E110) в составе оболочки таблетки.

Пожилые пациенты

Так как информация по применению препарата Презиста® у пациентов в возрасте 65 лет и старше ограничена, требуется соблюдение мер предосторожности при применении препарата Презиста® у пожилых пациентов, учитывая свойственную для данной группы пациентов более высокую частоту снижения функции печени и наличия сопутствующих заболеваний, или применения прочих препаратов.

Тяжелые кожные реакции

Во время фазы клинической разработки (N=3 063) у 0.4% пациентов отмечались тяжелые кожные реакции, которые могут сопровождаться

повышением температуры и/или повышением трансаминаз. Отмечались редкие случаи (менее 0.1%) DRESS (лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами) и синдрома Стивенса-Джонсона, во время пост-маркетингового применения были получены сообщения о развитии токсического эпидермального некролиза и острого генерализованного экзентематозного пустулеза. При развитии признаков или симптомов тяжелых кожных реакций, следует немедленно отменить комбинацию Презиста®/ритонавир. Данные признаки или симптомы могут включать, не ограничиваясь перечисленным, тяжелую сыпь или сыпь, сопровождающуюся повышением температуры, общим недомоганием, утомляемостью, болями в мышцах или суставах; образование волдырей, очаги в полости рта, конъюнктивит, гепатит и/или эозинофилию.

Сыпь чаще отмечалась у пациентов, ранее получавших антиретровирусную терапию и принимавших лечение, содержащее схему Презиста® + ралтегравир в сравнении с пациентами, получавшими препарат Презиста® без ралтегравира или ралтегравир без препарата Презиста®. Дарунавир содержит сульфаниламидную часть. Препарат Презиста® следует с осторожностью применять у пациентов с известным наличием аллергии к сульфаниламидам.

Гепатотоксичность

Лекарственный гепатит (острый гепатит, цитолитический гепатит) отмечался при применении комбинации Презиста®/ритонавир. Во время программы клинической разработки (N=3 063), гепатит отмечался у 0.5% пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию Презиста®/ритонавира. У пациентов с имеющимся тяжелым нарушением функции печени, включая хронический активный гепатит А, гепатит В или С, обладают повышенным риском развития нарушений функции печени, включая тяжелые, потенциально летальные печеночные нежелательные явления. В случае сопутствующей противовирусной терапии гепатитов В или С, см. соответствующие инструкции по медицинскому применению данных лекарственных средств.

До начала терапии препаратом Презиста® в сочетании с кобицистатом или низкой дозой ритонавира, следует выполнить соответствующие лабораторные анализы и осуществлять наблюдение за пациентами в ходе терапии. У пациентов с сопутствующим хроническим гепатитом, циррозом, или у пациентов с повышенными уровнями трансаминаз до начала терапии следует проводить мониторинг повышения АСТ/АЛТ, особенно в течение первых месяцев терапии препаратом Презиста® в сочетании с кобицистатом или низкой дозой ритонавира. При наличии признаков развития или ухудшения нарушений функции печени (включая клинически значимые повышения печеночных ферментов и/или симптомы, такие как утомляемость, анорексия, тошнота, желтуха, темное окрашивание мочи, болезненность при пальпации печени, гепатомегалия) у пациентов, принимающих препарат Презиста® в сочетании с

кобицистатом или низкой дозой ритонавира, следует немедленно рассмотреть вопрос о прерывании или отмене терапии.

Пациенты с сопутствующими состояниями

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность препарата Презиста® не изучалась у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени, поэтому препарат Презиста® противопоказан у пациентов с данной патологией. По причине повышения концентраций несвязанного дарунавира в плазме, препарат Презиста® следует применять с осторожностью у пациентов с легким или среднетяжелым нарушением функции печени.

Нарушение функции почек

Особых мер предосторожности или коррекции дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется. Так как дарунавир и ритонавир в значительной степени связываются с белками плазмы, маловероятно, что они будут в значимой степени выводиться при гемодиализе или перитонеальном диализе. Таким образом, особых мер предосторожности или коррекции дозы у данных пациентов не требуется. Кобицистат не исследовался у пациентов, находящихся на диализе, в связи с этим, рекомендации по применению комбинации дарунавир/кобицистат у данных пациентов отсутствуют.

Кобицистат снижает клиренс креатинина за счет ингибирования канальцевой секреции креатинина. Это необходимо учитывать при применении дарунавира с кобицистатом у пациентов, у которых предположительный клиренс креатинина используется для коррекции дозы совместно применяемых лекарственных средств (см раздел инструкцию по медицинскому применению лекарственного средства кобицистат).

В настоящее время недостаточно данных чтобы определить, связано ли совместное применение тенофовира дизопроксилфумарата и кобицистата с большим риском почечных побочных реакций по сравнению с режимами, которые включают тенофовира дизопроксилфумарат без кобицистата.

Пациенты с гемофилией

Сообщалось об увеличении случаев кровотечений, включая спонтанные кожные гематомы и гемартроз у пациентов с гемофилией типов А и В, получающих ингибиторы протеазы. У некоторых пациентов применялся дополнительный фактор VIII. Более чем в половине описанных случаев, терапия ингибиторами протеазы была продолжена или возобновлена, если применение препарата прерывалось. Предполагалось наличие причинной взаимосвязи, хотя механизм действия остается невыясненным. Таким образом, пациентов с гемофилией необходимо предупредить о вероятности повышения кровоточивости.

Вес и метаболические параметры

На фоне антиретровирусной терапии возможно увеличение веса и уровней липидов и глюкозы крови. Такие изменения могут быть отчасти связаны с типом лечения и стилем жизни. Что касается липидов, имеется несколько случаев, подтверждающих, что данный эффект связан с определенным

типом лечения, в то время как, в отношении увеличения веса нет достоверных сведений, позволяющих связать данный эффект с какой-либо определенной терапией. С целью контроля уровня липидов и глюкозы в крови необходимо руководствоваться установленными правилами лечения ВИЧ-инфекции. Лечение нарушений липидного обмена следует проводить в соответствии с клинической практикой.

Остеонекроз

Хотя этиология считается многофакторной (включая применение кортикостероидов, потребление алкоголя, тяжелую иммуносупрессию, более высокий индекс массы тела), случаи остеонекроза, в частности, отмечались у пациентов с распространенной ВИЧ-инфекцией и/или длительным применением комбинированной антиретровирусной терапии. Пациентам следует рекомендовать обращаться к врачу при развитии ломоты и боли в суставах, тугоподвижности в суставах или затруднениях при движении.

Воспалительный синдром восстановления иммунитета

У пациентов с ВИЧ-инфекцией с тяжелым иммунным дефицитом на момент начала комбинированной антиретровирусной терапии, возможно развитие воспалительной реакции на асимптоматическую или остаточную оппортунистическую инфекцию и привести к тяжелым клиническим состояниям или ухудшению симптомов. Обычно, подобные реакции наблюдались в первые недели или месяцы от начала комбинированной антиретровирусной терапии. Отдельные примеры включают цитомегаловирусный ретинит, генерализованную и/или местную микобактериальную инфекцию и пневмонию, вызванную *Pneumocystis jirovecii* (ранее известную как, *Pneumocystis carinii*). Необходимо проводить оценку любых воспалительных симптомов и, при необходимости, проводить лечение. Кроме этого, в клинических исследованиях с препаратом Презиста® в комбинации с ритонавиром в низких дозах отмечалась реактивация простого и опоясывающего герпеса. Аутоиммунные нарушения, такие как тиреотоксикоз, также были отмечены в условиях иммуновосстановительной терапии, однако, время возникновения таких нарушений варьируемо и может составлять много месяцев от начала терапии.

Взаимодействия с лекарственными препаратами

Усилитель фармакокинетических свойств и совместно применяемые средства

Дарунавир имеет различные профили взаимодействия в зависимости от того, применяется ли он совместно с ритонавиром или кобицистатом:

- дарунавир, усиленный кобицистатом является более чувствительным к индукции CYP3A: одновременное применение комбинации дарунавир/кобицистат и сильных индукторов CYP3A, и не рекомендуется одновременное применение со слабыми и умеренными индукторами CYP3A. Одновременное применение комбинации дарунавир/ритонавир и дарунавир/кобицистат с препаратами лопинавир/ритонавир, рифампицин и

растительными препаратами, содержащими Зверобой продырявленный (*Hypericum perforatum*), противопоказано.

- в отличие от ритонавира, кобицистат не оказывает индуцирующих эффектов на ферменты или транспортные белки. При переводе с ритонавира на кобицистат, следует соблюдать осторожность в течение первых двух недель лечения комбинацией дарунавир/кобицистат, особенно если дозы совместно принимаемых лекарственных средств титровались или корректировались во время применения ритонавира в качестве усилителя. В этих случаях может потребоваться снижение дозы совместно принимаемого лекарственного средства.

Эфавиренз в комбинации с Презиста®/ритонавир 800/100 мг 1 раз в сутки может приводить к субоптимальным концентрациям C_{min} дарунавира. При применении эфавиренза совместно с комбинацией Презиста®/ритонавир, следует применять Презиста®/ритонавир в дозе 600/100 мг 2 раза в сутки (см. инструкцию по медицинскому применению препарата Презиста® 600 мг).

У пациентов, получавших колхицин и сильные ингибиторы изофермента CYP3A и Р-гликопротеина отмечались лекарственные взаимодействия, представлявшие угрозу для жизни и с летальным исходом.

Таблетки Презиста® 400 мг содержат краситель, солнечный закат желтый (E110), который может стать причиной аллергической реакции и запрещен к применению у детей.

Беременность

При принятии решения о применении антиретровирусных средств для лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и в результате этого снижения риска вертикальной передачи инфекции новорожденному, следует принимать во внимание клинический опыт применения у беременных женщин.

Адекватные контролируемые исследования относительно влияния дарунавира на исход беременности у беременных женщин не проводились. Препарат Презиста® совместно с кобицистатом или низкой дозой ритонавира должен применяться при беременности только в том случае, если ожидаемая польза от его применения оправдывает потенциальный риск. У беременных женщин следует также соблюдать меры предосторожности в отношении совместно применяемых лекарственных средств, которые могут дополнительно снижать концентрации дарунавира.

Лактация

Достоверные данные о том, выделяется ли дарунавир с человеческим молоком, отсутствуют. Учитывая как возможность передачи ВИЧ-инфекции, так и возможность нежелательных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании, женщин следует предупредить о том, что при применении препарата Презиста® ни при каких обстоятельствах не следует кормить грудью.

Фертильность

Данные по эффекту дарунавира на фертильность у человека отсутствуют.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Препарат Презиста® при совместном применении с кобицистатом или низкой дозой ритонавира не оказывает или оказывает минимальное влияние на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами. Тем не менее, у некоторых пациентов при применении режимов терапии, включающих препарат Презиста® при совместном применении с кобицистатом или низкой дозой ритонавира, отмечалось головокружение, что необходимо учитывать при оценке способности пациента управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами.

Передозировка

Опыт передозировки препаратом Презиста® при совместном применении с кобицистатом или низкой дозой ритонавира у человека ограничен. Однократные дозы до 3200 мг дарунавира в виде раствора для приема внутрь и до 1600 мг дарунавира в таблетке в комбинации с ритонавиром применялись у здоровых добровольцев без развития нежелательных симптоматических эффектов.

Специфического антидота при передозировке препаратом Презиста® нет. Лечение передозировки препаратом Презиста® включает общую поддерживающую терапию, включая контроль показателей функций жизненно важных органов и наблюдение клинического состояния пациента. По показаниям, удаление неадсорбированного активного действующего вещества достигается рвотой, может применяться активированный уголь. Так как дарунавир в высокой степени связывается с белком, маловероятно, что диализ будет способствовать удалению активного действующего вещества.

Форма выпуска и упаковка

По 60 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, укупоренный алюминиевой пленкой, полипропиленовой крышкой с системой защиты от вскрытия детьми.

По одному флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Янссен-Орто ЛЛС, Гурабо, Пуэрто-Рико

Упаковщик

Янссен-Силаг С.п.А., Латина, Италия

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «Джонсон & Джонсон», Москва, Россия

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:

Филиал ООО «Джонсон & Джонсон» в Республике Казахстан

050040, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон № 23 «А»

Тел.: +7 (727) 356 88 11

e-mail: DrugSafetyKZ@its.jnj.com